

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas  
para a Prevenção de Tromboembolismo  
Venoso em Gestantes com Trombofilia

Nº 502  
Fevereiro/2020



protocolo

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

**Organização:**

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde –  
DGITIS/SCTIE/MS

**Comitê Gestor:**

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas –  
CPCDT/CGGTS/DGITIS/MS  
Coordenação de Saúde das Mulheres – COSMU/DAPES/SAPS/MS

**Equipe Técnica de Elaboração:**

Adriana Blanco Altelo (DAF/SCTIE/MS)  
Ana Luce de França Araújo (DAF/SCTIE/MS)  
Guilherme Ribeiro Ramires de Jesús (UERJ)  
Gustavo Campello Rodrigues (DGITIS/SCTIE/MS)  
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITIS/SCTIE/MS)  
Joslane de Oliveira Nunes (DGITIS/SCTIE/MS)  
Mariana Rodrigues (COSMU/DAPES/SAPS/MS)  
Marília Greidinger Carvalho (COSMU/DAPES/SAPS/MS)  
Nicole Freitas de Mello (DGITIS/SCTIE/MS)  
Rodolfo Rêgo Deusdará Rodrigues (UnB)  
Rodrigo Ramos de Sena (DGITIS/SCTIE/MS)

**Colaboração:**

Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM

**Revisão:**

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas / Conitec

**Supervisão:**

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla – Coordenadora CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS  
Clementina Corah Lucas Prado – Coordenadora-Geral CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS  
Vânia Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS

**Informações:**

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos  
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde  
Coordenação-Geral de Gestão de tecnologias em Saúde  
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas  
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar  
CEP: 70058-900, Brasília – DF  
E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)  
<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contraindicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração do PCDT da prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia foi uma demanda efetuada pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – DAF/SCTIE/MS, em decorrência da incorporação do medicamento enoxaparina sódica 40mg/mL, com indicação de tratamento de trombofilias em gestantes, no âmbito do SUS, conforme determinado pela Portaria SCTIE n.º 10 de janeiro de 2018.

## DELIBERAÇÃO INICIAL

Na 83.ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada nos dias 06 e 07 de novembro de 2019, os membros presentes emitiram deliberação favorável à proposta de PCDT, recomendando que o texto fosse submetido à consulta pública para o recebimento de contribuições da sociedade, de cunho científico ou relato de experiência, de forma a avaliar o interesse da população pelo tema, bem como agregar informações que possam contribuir com o texto preliminarmente proposto.

## CONSULTA PÚBLICA

O PCDT da prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia foi disponibilizado em consulta pública – CP n.º 64, no período de 08 a 27/11/2019. Foram recebidas 161 manifestações.

Como resultados, temos: 77% das contribuições consideraram a proposta como muito boa; 45% foram advindas de pacientes; 83% do gênero feminino; 52% afirmaram terem tomado conhecimento da proposta por meio de redes sociais e 31% através de amigos, colegas ou profissionais de saúde e 4% através de associação ou entidade de classe; 58% afirmaram ser representantes de pacientes e 28% se declararam membros de sociedades médicas; quanto a cor ou etnia, 71% declararam ser de raça branca, 24% pardos, 3% amarelos e 2% pretos; quanto a idade, 63% dos participantes declararam estar na faixa etária entre 25 a 39 anos e 28% na faixa entre 40 a 59 anos; 55% afirmaram estar contribuindo a partir da região sudeste do Brasil, seguido por 21% da região sul, 13% da região nordeste, 10% da região centro-oeste e 1% da região norte. Das 161 (cento e sessenta e uma) manifestações, houve 25 (vinte e cinco) contribuições sobre os seguintes temas, seguidos de suas respectivas respostas:

**a) Sugerida a alteração do item 7.2.1.1, para permitir dose profilática acima de 80mg/dia para pacientes acima de 90kg.**

Resposta: Não existem estudos avaliando a eficácia da heparina em pacientes com obesidade (RCOG,2015). Alguns protocolos limitam o uso da dose para evitar o risco de sangramento, enquanto outros não mencionam exatamente qual é a dose a ser feita em pacientes obesos. Por segurança do paciente, opta-se por manter a dose máxima diária em 80 mg.



- b) **Sugerida a alteração do item 7.2.1.2 – dose terapêutica: “essa dose é terapêutica (plena). É apenas para SAF e anticoagulação perene prévia (varfarina ou DOACS). Para as com SAF e morbidade obstétrica apenas a dose deve ser profilática (40mg usualmente).**

Resposta: Esta recomendação (variação de doses) já está contemplada no PCDT.

- c) **Item 8 – Tempo de tratamento / critérios de interrupção. Sugere-se alterar o texto para: na dose profilática a suspensão é 12 horas antes. Na dose plena, 24 horas antes. A reintrodução é 6 a 8 horas após a raquianestesia, peridural ou retirada do cateter peridural.**

Resposta: Sugestão acatada.

- d) **Item 7.2.2 – Posologia AAS - Sugere-se alterar o texto para: o AAS pode, a critério médico, ser suspenso uma semana antes do parto.**

Resposta: Sugestão acatada.

- e) **No fluxograma da Figura 1, as trombofilias de alto e baixo risco estão trocadas na legenda.**

Resposta: Sugestão acatada.

- f) **Foi sugerido um algoritmo para gestantes cardiopatas em uso de prótese mecânica valvar.**

Resposta: A sugestão não foi acatada, visto que a condição é extremamente específica, o que necessita a utilização de outras intervenções que não foram previstas no escopo deste PCDT.

- g) **Inclusão da mutação MTHFR como critério de inclusão do protocolo.**

Resposta: Não existem evidências suficientes para se recomendar a inclusão do exame da MTHFR na avaliação da etiologia da TVP, visto que as mutações de MTHFR isoladamente não aumentam o risco de TVP em não-gestantes ou gestantes nem mesmo o risco de complicações obstétricas. As evidências científicas também demonstram não haver benefício no tratamento (heparina) para pacientes portadoras da mutação da MTHFR, o que justifica excluí-la do rastreamento.

American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018.

Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, 2014.

American College of Chest Physicians, 2012.

- h) **Solicitações de ampliação dos critérios de inclusão para atendimento de pacientes com histórico de hipoxemia intervilosa crônica em gestação anterior, infarto placentário e gestantes portadoras de anemia falciforme.**

Resposta: As principais associações médicas que estudam a trombofilia na gestação recomendam a investigação de Síndrome antifosfolípídeo para pacientes com complicações obstétricas, como abortamentos e pré-eclâmpsia. Esta investigação está contemplada no PCDT. A anemia falciforme, apesar de aumentar o risco de trombose, não é uma trombofilia e está fora do escopo deste protocolo.

American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018.

Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, 2014.

American College of Chest Physicians, 2012.

- i) **“Não concordo com o protocolo de só haver a investigação depois da terceira perda gestacional, caso não tenha havido um evento de TVP. Alguém tem ideia do que é perder um bebê? Ter que perder 3 para se investigar é um absurdo ”**



**“Um descaso ter que ouvir de médicos que somente após 3 perdas gestacionais, o SUS investiga trombofilias. Tive que perder 2 filhos?! Mas no final consegui fazer quase todos pelo SUS, mas por insistência minha porque sei os meus direitos. Quantas mães e seus filhos terão que morrer até perceberem a importância de sabermos e tratarmos as trombofilias?? Eu por exemplo, preciso tomar AAS para o resto da vida, tive que enterrar minha filha para descobrir que sou trombofílica. Tem cabimento uma coisa dessas??”**

Resposta: As principais associações médicas também recomendam a investigação de síndrome antifosfolípideo, já que não há recomendações para investigação de trombofilia hereditária neste contexto.

American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018.  
Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, 2014.  
American College of Chest Physicians, 2012.

- j) “O protocolo tem como objetivos os cuidados apenas com a gestante. No entanto, existe o risco ao feto quando há algum fator que altere a circulação sanguínea uteroplacentária. Sugiro incluir nesse documento, ou desenvolver outro protocolo, que mencione as condições de saúde tratadas via anticoagulação para evitar danos ao bebê.”**

Resposta: As principais associações médicas que estudam a trombofilia na gestação recomendam a investigação de Síndrome Antifosfolípideo para pacientes com complicações obstétricas, como abortamentos e pré-eclâmpsia. Essa investigação está contemplada no PCDT.

American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018.  
Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, 2014.  
American College of Chest Physicians, 2012.

- k) “O protocolo está considerando casos separados, o que não considera a realidade de grande parte das mulheres que hoje possuem abortos espontâneos e vivem o risco da TEV. Casos como esses que exemplifiquei vocês estão orientando a Vigilância Clínica, o que não faz o menor sentido, pois o tratamento irá trazer uma gravidez segura e a prevenção do Tromboembolismo Venoso. Esses casos possuem a orientação dos especialistas em realizar o tratamento com Anticoagulação profilática durante a gravidez e seis semanas pós-parto.”**

Resposta: O protocolo segue as principais recomendações das sociedades de estudo de trombofilia no mundo. A vigilância clínica, nos casos recomendados é a conduta ideal para se manter o cuidado apropriado da gestante e evitar o uso desnecessário da enoxaparina que oferece risco para a saúde das gestantes e deve ser guardado para os casos onde existe uma indicação precisa.

American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018.  
Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, 2014.  
American College of Chest Physicians, 2012.

- l) “É correto afirmar que os exames são de sua importância para obtenção de diagnóstico consistente e garantem a segurança da paciente e do feto. Porém, ao pesquisar os exames citados no protocolo na tabela SIGTAP vigência 11/2019, não encontrei o código dos mesmos. Dessa maneira questiono: O Sistema Único de Saúde já contempla os mesmos? Pois vincular o fornecimento de um medicamento tão importante a exames que não são cobertos pela rede pública gera problemas imensuráveis nas bases de atendimento.”**



**“É preciso tornar obrigatório e grátis os exames de trombofilia na gestação ou antes dela.”**

**“O protocolo está muito bom, mas temos que lutar para que nossas pacientes tenham acesso a medicação e aos exames laboratoriais para diagnóstico das patologias. Enoxaparina é uma medicação de alto custo e a maioria das pacientes não tem acesso. Vivo essa angústia todos os dias, primeiro para que elas consigam fazer os exames e depois para conseguirem o tratamento.”**

**“Todos os exames para pesquisa de trombofilia adquirida ou hereditárias deveriam ser liberados pelo SUS.”**

**“Já passei por duas perdas gestacional e uma neonatal, e estou correndo atrás para fazer a investigação da trombofilias, e tenho certeza que se esses exames fossem parte do pré-natal evitariam muitas perdas gestacionais.”**

Resposta: Junto com a apreciação dessa proposta de PCDT, foi submetida a avaliação dos exames necessários ao correto diagnóstico dessa condição. Entendendo a necessidade, a Conitec aprovou a incorporação de tais procedimentos na tabela SIGTAP.

- m) “Os exames para descobrir a trombofilia deveriam ser disponibilizados para todas as mulheres. Eu não tenho histórico familiar e não apresentei nenhum sintoma, só fui descobrir a trombofilia depois de um aborto. Nós mulheres que temos o sonho de ser mãe não podemos perder o tão sonhado filho para depois investigar uma doença que poderia ser descoberta antes da gestação.”**

**“O rastreamento da trombofilia deve ser realizado no pré-natal de TODAS as gestantes.”**

Resposta: As principais associações médicas que estudam a trombofilia na gestação **recomendam contra o rastreamento universal** de gestantes. As recomendações são a favor do rastreamento das mulheres com risco aumentado para a doença, considerando que grande parte das pacientes com teste positivo não terá qualquer complicação na gestação e há mais risco no tratamento inadequado do que benefício na intervenção (anticoagulação) proposta.

American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018.  
Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, 2014.  
American College of Chest Physicians, 2012.

- n) Inclusão de métodos de prevenção mecânica – meia compressiva e compressão pneumática intermitente.**

Resposta: Requer avaliação de tecnologias, que não estão no escopo deste PCDT.

- o) “É algo de grande relevância para pacientes que sofrem dessa doença. Agradeço pela iniciativa.”**

- p) “Parabenizar pelo formato do protocolo. Bem didático e prático.”**

- q) “Reforço a necessidade deste protocolo, pois é um medicamento de alto custo que impacta**





imensamente no erário destinado a farmácia básica. Nosso município tem 230 mil hab. e no mês de setembro/2019 tivemos 29 gestantes em uso de enoxaparina. ”

- r) “Eu possuo a enfermidade Lúpus Eritematoso Sistêmico e devido a esta doença adquiri uma trombose na perna direita. A médica concluiu que tenho síndrome antifosfolípídeo, ou seja, toda vez que engravidar terei que fazer uso das injeções de enoxaparina sódica durante a gestação. Muito importante esta iniciativa de inclui-la no rol de medicações fornecidas as gestantes. ”
- s) “Excelente iniciativa! A trombofilia é uma condição silenciosa e muitas das vezes é na gestação, a partir de um evento tromboembólico que as pacientes acabam sabendo de seu diagnóstico primário. Muito importante sensibilizar os profissionais de saúde pois as queixas iniciais nem sempre são específicas. Como portadora de trombofilia, gostaria de agradecer por levantarem essa temática. ”
- t) “Ótima iniciativa! TEV é um grave problema com fácil prevenção, mas muitas vezes ignorado pelos profissionais da saúde. ”

## **DELIBERAÇÃO FINAL**

Consideradas as contribuições advindas da Consulta Pública n.º 64 e efetuados os devidos ajustes no texto proposto inicialmente, os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada nos dias 04 e 05 de dezembro de 2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. O texto será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 493/2019.



## DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA Nº 04, DE 12 DE FEVEREIRO DE 2020.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, no âmbito do SUS.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta condição;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando os registros de deliberação nº 316/2017, nº 493/2019 e nº 494/2019 e o relatórios de recomendação nº 335 – janeiro de 2018, nº 503 – janeiro de 2019 e nº 502 – dezembro de 2019 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a busca e a avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da trombofilia na gestação, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível



no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa condição em todas as etapas descritas na Portaria disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

DENIZAR VIANNA



## PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM GESTANTES COM TROMBOFILIA

### 1. INTRODUÇÃO

Trombofilia é a propensão ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos, devido a anormalidades do sistema de coagulação, que predispõem a formação de coágulos no sistema circulatório. O Tromboembolismo Venoso (TEV) é a manifestação mais comum da trombofilia. O TEV é uma das principais causas de morbimortalidade materna e pode apresentar como complicações a Trombose Venosa Profunda (TVP) e o Tromboembolismo Pulmonar (TEP)<sup>1</sup>.

As gestantes são 4 a 5 vezes mais propensas a desenvolver TEV do que as mulheres não grávidas. Durante a gravidez normal, há a presença dos três componentes da tríade de Virchow: a) estase venosa pela diminuição do tônus venoso e obstrução do fluxo venoso pelo aumento do útero; b) o estado de hipercoagulabilidade com o aumento da geração de fibrina, a diminuição da atividade fibrinolítica e aumento dos fatores de coagulação II, VII, VIII e X. Além disso, há uma queda progressiva nos níveis de proteína S e resistência adquirida à proteína C ativada e c) lesão endotelial, devido a nidação, remodelamento vascular das artérias uteroespiraladas, com o parto e com a dequitação<sup>2,3</sup>. O estado de hipercoagulabilidade da gravidez protege a gestante de sangramentos excessivos durante o aborto e o parto. Apesar do risco, a maioria das gestantes não precisa de anticoagulação, pois o risco de evento adverso com a anticoagulação supera o benefício<sup>3-5</sup>.

Estima-se que a incidência global de TEV esteja entre 0,76 a 1,72 por 1000 gravidezes. O tromboembolismo venoso é responsável por 9.3% das mortes maternas nos Estados Unidos<sup>6</sup>. Estima-se no Brasil que problemas relacionados ao aparelho circulatório complicadas pela gestação, parto e puerpério era de 4.2% entre todas as causas de mortalidade materna em 2010.



O risco de TEV na gravidez é aumentado, devido à presença de trombofilias adquiridas e hereditárias. A trombofilia adquirida, mais importante, responsável pelo aumento de risco de TEV na gravidez é a Síndrome Antifosfolípídeo (SAF) que pode cursar com manifestações venosas e arteriais. As trombofilias hereditárias são responsáveis por 50% dos casos de TEV associada à gravidez e tem maior relação com manifestações venosas. As formas de trombofilia hereditária em ordem de importância na gravidez são: mutações genéticas no fator V de Leiden; mutação no gene da protrombina; deficiências de antitrombina, de proteína C e de proteína S<sup>7</sup>.

A mutação da Metileno tetraidrofolato redutase (MTHFR) não é mais considerada uma trombofilia e não estará contemplada no escopo deste protocolo<sup>8</sup>.

As complicações na gravidez relacionadas à trombose variam desde edema e alterações cutâneas até o desprendimento placentário, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, parto prematuro e aborto espontâneo de repetição<sup>10</sup>.

A identificação precoce de gestantes com risco aumentado para um evento tromboembólico pela Equipe de Saúde da Família na Atenção Primária à Saúde visa garantir um adequado acompanhamento do quadro, através do encaminhamento oportuno das gestantes nos níveis de complexidade adequados na Rede de Atenção à Saúde, minimizando desfechos negativos relacionados à trombofilia.<sup>3</sup>

Este protocolo visa estabelecer os critérios para a prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia.

A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no Apêndice 1.



## 2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- O22.3 Flebotrombose profunda na gravidez
- O22.5 Trombose venosa cerebral na gravidez
- D68.8 Outros defeitos especificados da coagulação
- I82.0 Síndrome de Budd-Chiari
- I82.1 Tromboflebite migratória
- I82.2 Embolia e trombose de veia cava
- I82.3 Embolia e trombose de veia renal
- I82.8 Embolia e trombose de outras veias especificadas

## 3. DIAGNÓSTICO

### 3.1 Rastreamento para trombofilias

**O rastreamento laboratorial de trombofilias para todas as gestantes não está indicado.**

O diagnóstico laboratorial deve ser efetuado apenas em:

- a) Gestantes com história pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio e;
- b) Gestantes com história familiar de trombofilia hereditária de alto risco em parentes de primeiro grau (apenas investigar trombofilias hereditárias).

### 3.2 Diagnóstico de Trombofilia hereditária

Nesses casos, o diagnóstico deve ser feito com os seguintes exames: Fator V de Leiden, mutação G20210A no gene da protrombina, dosagem de proteína C funcional e dosagem de proteína S livre ou dosagem de proteína S funcional<sup>11</sup>. Idealmente, esses exames devem ser solicitados em pacientes antes da gravidez, que não estão em uso



de anticoagulantes, de terapia hormonal<sup>4</sup> e deve ser evitada a investigação de TEV na fase aguda da trombose, principalmente proteína C, S e antitrombina III<sup>12</sup>.

As trombofilias hereditárias são divididas em:

**Alto risco:** mutação homocigótica para o fator V de Leiden; mutação homocigótica para o gene da protrombina; deficiência da antitrombina III; mutações heterocigóticas para o fator V de Leiden e do gene da protrombina associadas, Síndrome Antifosfolípideo (SAF);

**Baixo risco:** mutação heterocigótica para o fator V de Leiden; mutação heterocigótica para o gene da protrombina; deficiência da proteína C ou da proteína S<sup>6</sup>.

Cabe ressaltar que o rastreamento de trombofilias hereditárias não está recomendado para pacientes apenas com complicações obstétricas (abortamentos, pré-eclâmpsia, perda fetal)<sup>8</sup>.

### 3.3 Diagnóstico de Síndrome Antifosfolípideo – SAF

A Síndrome Antifosfolípideo (SAF) é diagnosticada pela presença de pelo menos um critério clínico associado a pelo menos um critério laboratorial, conforme abaixo:

#### 3.3.1 Critérios clínicos

- a) Um ou mais episódios de trombose venosa ou arterial (exame de imagem ou evidência histológica sem sinal de vasculite);
- b) Histórico de pelo menos três abortamentos precoces (com menos de 10 semanas) sem causa aparente;



- c) Histórico de óbito fetal com mais de dez semanas com produto morfológicamente normal e sem causa aparente ou;
- d) Histórico de parto prematuro antes de 34 semanas com pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária.

### **3.3.2 Critérios laboratoriais**

Devem estar presentes em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas).

- a) Lúpus anticoagulante (anticoagulante lúpico) detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH);
- b) Anticardiolipinas IgG ou IgM em títulos moderados (>40) a altos (>80) por teste ELISA padronizado, ou;
- c) Anti-beta2glicoproteína1 IgG ou IgM por teste ELISA padronizado acima do percentil 99<sup>13</sup>.

As pacientes portadoras de anticorpos antifosfolídeos sem eventos clínicos (trombóticos ou obstétricos) deverão ser tratadas de forma similar às pacientes com trombofilia hereditária de baixo risco.

## **4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Para o uso de enoxaparina sódica, serão incluídas nesse protocolo gestantes e puérperas com trombofilia e alto risco de desenvolvimento de TEV, conforme descrito abaixo:





#### **4.1.1 Profilaxia durante o Pré-natal e por seis semanas no Pós-parto**

- a) Gestantes com história pessoal de TEV e moderado a alto risco de recorrência (único episódio não-provocado; TEV relacionado a gravidez ou anticoncepção hormonal contendo estrogênio; ou múltiplos TEV prévios não-provocados);
- b) Gestantes com diagnóstico de SAF comprovado clínico e laboratorialmente;
- c) Gestantes com trombofilia de alto risco e história de TEV em parente de primeiro grau.

#### **4.1.2 Profilaxia apenas por seis semanas no Pós-parto**

- a) Gestantes com trombofilia de alto risco e sem história pessoal ou familiar de TEV;
- b) Gestantes com trombofilia de baixo risco e com TEV em parente de primeiro grau;
- c) Gestante com histórico pessoal de TEV com baixo risco de recorrência (trauma, imobilização, cirurgia de longa duração, sem relação com anticoncepcional hormonal ou gravidez).

### **5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Serão excluídos deste protocolo as pacientes com hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular, pacientes com hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente <sup>14</sup>.



## 6. CASOS ESPECIAIS

Para gestantes com um critério clínico e um exame laboratorial positivo para SAF é recomendado o encaminhamento ao serviço especializado para o início imediato do tratamento e posterior reavaliação (após 12 semanas).

## 7. TRATAMENTO/PROFILAXIA FARMACOLÓGICA

### 7.1 FÁRMACOS

#### 7.1.1 Enoxaparina sódica 40mg/0,4mL solução injetável

A enoxaparina sódica é uma heparina de baixo peso molecular obtida pela despolimerização alcalina do éster benzil heparina derivado da mucosa intestinal suína. Apresenta alta atividade anti-Xa (aproximadamente 100 UI/mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg).

Essas atividades anticoagulantes são mediadas por antitrombina III (ATIII), resultando em atividade antitrombótica em humanos. Além da sua atividade anti-Xa/IIa, as propriedades antitrombótica e anti-inflamatória da enoxaparina foram identificadas em indivíduos saudáveis e em pacientes, bem como em modelos não clínicos. Estes incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação, como fator VIIa, indução da liberação do inibidor da Via do Fator Tecidual endógeno, assim como uma liberação reduzida de fator de von Willebrand do endotélio vascular para a circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito antitrombótico global da enoxaparina.

Enoxaparina sódica é um fármaco de baixa depuração, com média de clearance plasmático anti-Xa de 0,74 L/h após infusão intravenosa de 1,5 mg/kg em 6 horas. A eliminação parece ser monofásica, com meia-vida de aproximadamente 4 horas após uma dose subcutânea única, e até aproximadamente 7 horas após doses repetidas. O clearance renal dos fragmentos ativos representa aproximadamente 10% da dose



administrada e a excreção renal total dos fragmentos ativos e não-ativos é de 40% da dose.

### **7.1.2 Ácido acetilsalicílico (AAS)**

O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária bloqueando a síntese do tromboxano A<sub>2</sub> nas plaquetas. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da ciclooxigenase (COX-1). Esse efeito inibitório é especialmente acentuado nas plaquetas, porque estas não são capazes de sintetizar novamente essa enzima. Acreditasse que o ácido acetilsalicílico tenha outros efeitos inibitórios sobre as plaquetas. Por essa razão é usado para várias indicações relativas ao sistema vascular.

Após a administração oral, o ácido acetilsalicílico é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Durante e após a absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de ácido acetilsalicílico são atingidos após 10 a 20 minutos e os de ácido salicílico após 0,3 a 2 horas. Tanto o ácido acetilsalicílico como o ácido salicílico ligam-se amplamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo. O ácido salicílico passa para o leite materno e atravessa a placenta. O ácido salicílico é eliminado principalmente por metabolismo hepático; os metabólitos incluem o ácido salicílico, o glicuronídeo salicílico, o glicuronídeo salicílico, o ácido gentísico e o ácido gentísico. A cinética da eliminação do ácido salicílico é dependente da dose, uma vez que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. Desse modo, a meia-vida de eliminação varia de 2 a 3 horas após doses baixas até cerca de 15 horas com doses altas. O ácido salicílico e seus metabólitos são excretados principalmente por via renal.



## **7.2 Posologia**

### **7.2.1 Enoxaparina sódica**

#### **7.2.1.1 Dose profilática**

Dose única diária de 40 mg durante a gestação e até no máximo 6 semanas de pós-parto. Pacientes acima de 90 Kg podem necessitar de ajuste de dose, não podendo ultrapassar 80 mg (dose única diária)<sup>15</sup>.

Pacientes com diagnóstico de SAF com apenas manifestações obstétricas (sem trombose vascular) deverão utilizar enoxaparina em dose profilática (40 mg/dia).

#### **7.2.1.2 Dose terapêutica**

Para gestantes com diagnóstico de SAF e trombose vascular ou com dois ou mais episódios de TEV é recomendada a dose terapêutica de 1 mg/Kg a cada 12h, não podendo ultrapassar 160mg/dia<sup>6,13,15,16</sup>.

### **7.2.2 Ácido Acetilsalicílico – AAS**

Pacientes com diagnósticos de SAF devem utilizar AAS 100mg/dia associado à enoxaparina sódica. Este medicamento pode ser suspenso, a critério médico, a partir da 36.ª semana de gestação.<sup>13,16</sup>

## **7.3 Via de administração**

A enoxaparina sódica deve ser administrada, exclusivamente, por via subcutânea, conforme as orientações contidas na bula do fabricante.

O ácido acetilsalicílico deve ser administrado, exclusivamente, por via oral.

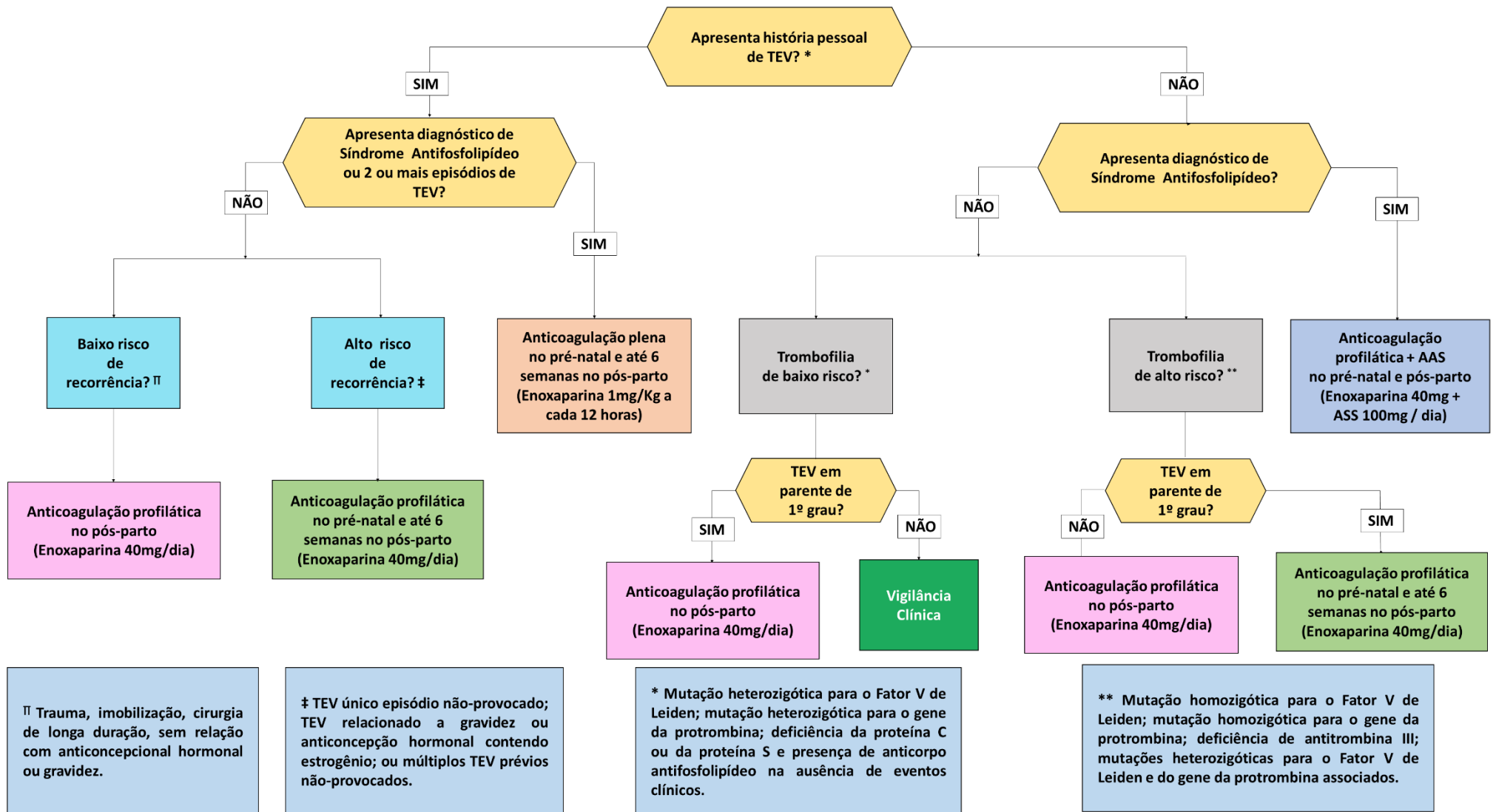


#### **7.4 Preparo do local para administração da enoxaparina**

O local recomendado para injeção é na gordura da parte inferior do abdômen, pelo menos 5 centímetros de distância do umbigo para fora e em ambos os lados. Antes da injeção, deve-se lavar as mãos e limpar (não esfregar) com álcool 70% o local selecionado para injeção. Selecionar um local diferente do abdômen inferior a cada aplicação, alternando o lado direito com o lado esquerdo e evitando áreas com presença de equimose (mancha na pele de coloração arroxeadada que indica extravasamento de sangue).



Figura 1: Fluxograma da prevenção de tromboembolismo venoso em gestantes com trombofilia.





## **7.5 Contraindicações**

### **7.5.1 Enoxaparina**

Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular;

História de trombocitopenia induzida por heparina mediada por imunidade (HIT) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes;

Hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente.

### **7.5.2 Ácido Acetilsalicílico**

Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros salicilatos ou a qualquer outro componente do produto;

Histórico de asma induzida pela administração de salicilatos ou substâncias com ação similar, principalmente fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais;

Úlceras gastrintestinais agudas;

Diátese hemorrágica; Insuficiência renal grave;

Insuficiência hepática grave;

Insuficiência cardíaca grave;

Combinação com metotrexato em dose de 15 mg/semana ou mais.

## **8. TEMPO DE TRATAMENTO- CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO – SUSPENSÃO ANTES DO PARTO**

A profilaxia no período pré-natal, quando indicada, deve ser realizada precocemente desde o primeiro trimestre e o medicamento deve ser interrompido na



fase latente do trabalho de parto. Deve ser reiniciada 6 a 12 horas após o parto vaginal.

Nos casos de cesariana eletiva, os medicamentos devem ser interrompidos antes do parto<sup>16</sup>. **Na dose profilática a suspensão deve ser feita 12 horas antes e na dose plena, 24 horas antes. A reintrodução deve ocorrer de 6 a 8 horas após a raquianestesia, peridural ou retirada do cateter peridural.**

A profilaxia no período pós-parto deve ser interrompida após 6 semanas do parto<sup>6</sup>.

## **8.1 Advertências e precauções**

### **8.1.1 Enoxaparina**

Assim como qualquer outra terapia anticoagulante, a enoxaparina deve ser utilizada com cautela em condições com alto risco de hemorragia, tais como: alterações na hemostasia; histórico de úlcera péptica; acidente vascular cerebral isquêmico recente; hipertensão arterial grave não controlada; retinopatia diabética; neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente; uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia. Não administrar enoxaparina por via intramuscular<sup>17</sup>.

### **8.1.2 Ácido Acetilsalicílico**

O ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela nos seguintes casos: Hipersensibilidade a analgésicos, anti-inflamatórios ou antirreumáticos; Histórico de úlceras gastrintestinais, incluindo úlcera crônica ou recidivante ou histórico de sangramentos gastrintestinais; o uso concomitante de ácido acetilsalicílico e metotrexato em doses iguais ou maiores que 15 mg/semana é contraindicado. Anticoagulantes, por exemplo, cumarina e heparina aumentando o risco de sangramento; em pacientes com insuficiência renal ou pacientes com insuficiência cardiovascular, uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de dano renal ou insuficiência renal aguda; Em pacientes que sofrem com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase), doença hereditária que afeta as células vermelhas





do sangue, podendo induzir a hemólise (destruição das células sanguíneas) ou anemia hemolítica, com risco aumentado nos casos de dose alta, febre ou infecções agudas; O ácido acetilsalicílico pode desencadear broncoespasmo e induzir ataques de asma ou outras reações de hipersensibilidade; Em doses baixas, o ácido acetilsalicílico reduz a excreção do ácido úrico. Essa redução pode desencadear crises de gota em pacientes predispostos; Produtos contendo ácido acetilsalicílico não devem ser utilizados por crianças e adolescentes para quadros de infecções virais com ou sem febre, sem antes consultar um médico. Em certas doenças virais, especialmente as causadas por varicela e vírus influenza A e B, há risco da Síndrome de Reye, uma doença muito rara, mas com potencial risco para a vida do paciente, que requer ação médica imediata. O risco pode aumentar quando o ácido acetilsalicílico é administrado concomitantemente na vigência desta doença embora a relação causal não tenha sido comprovada. Vômitos persistentes na vigência destas doenças podem ser um sinal de Síndrome de Reye.

## **8.2 Eventos adversos**

Assim como com todos os anticoagulantes, a hemorragia é o principal evento adverso (EA) podendo ocorrer em qualquer local, principalmente na presença de fatores de risco associados, como lesões orgânicas suscetíveis a sangramento, procedimentos invasivos ou uso de associações medicamentosas que afetam a coagulação.

Outros eventos adversos menos comumente relatados em ensaios clínicos foram: trombocitose, trombocitopenia, hematoma, dor local, aumento das enzimas hepáticas, urticária, prurido, eritema e reação alérgica.

Ácido acetilsalicílico: Efeitos gastrintestinais: dor abdominal, azia, náusea, vômito, úlcera e perfuração gastroduodenal. Hemorragia gastrintestinal oculta ou evidente (hematêmese, melena) que pode causar anemia por deficiência de ferro. Esse tipo de sangramento é mais comum quando a posologia é maior. Foram descritos casos isolados de perturbações da função hepática (aumento da transaminase); Efeitos sobre o sistema nervoso central: tontura e zumbido, que geralmente indicam superdose; Efeitos hematológicos: devido ao efeito sobre a agregação plaquetária, o



ácido acetilsalicílico pode ser associado com aumento do risco de sangramento; Reações de hipersensibilidade: por exemplo, urticária, reações cutâneas, reações anafiláticas, asma e edema de Quincke.

### **8.3 Interações medicamentosas**

#### **8.3.1 Medicamento-medicamento**

##### **8.3.1.1 Enoxaparina**

Recomenda-se a interrupção do uso de medicamentos que afetam a hemostasia antes do início do tratamento com enoxaparina, a menos que seu uso seja estritamente indicado. Tais medicamentos incluem: salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros AINEs, incluindo o ceterolaco; dextrana 40, ticlopidina e clopidogrel; glicocorticoides sistêmicos; agentes trombolíticos e anticoagulantes; outros agentes antiplaquetários, incluindo os antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa. Em caso de indicação do uso de qualquer uma destas associações, deve-se utilizar enoxaparina sob cuidadoso monitoramento clínico e laboratorial quando apropriado<sup>17</sup>.

##### **8.3.1.2 Ácido Acetilsalicílico**

Interações contraindicadas: metotrexato em doses de 15 mg/semana ou mais: Aumento da toxicidade hematológica de metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por agentes anti-inflamatórios em geral e deslocamento do metotrexato de sua ligação na proteína plasmática pelos salicilatos);

Combinações que requerem precauções para o uso: metotrexato em doses inferiores a 15 mg/semana: Aumento da toxicidade hematológica do metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por agentes anti-inflamatórios em geral e deslocamento do metotrexato de sua ligação na proteína plasmática pelos salicilatos);

Anticoagulantes, trombolíticos/ outros inibidores da agregação plaquetária/hemostase: Aumento do risco de sangramento;



Outros anti-inflamatórios não-esteroidais com salicilatos em doses elevadas: Aumento do risco de úlceras e sangramento gastrointestinal devido ao efeito sinérgico;

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs): Aumento do risco de sangramento gastrointestinal superior possivelmente em razão do efeito sinérgico;

Digoxina: Aumento das concentrações plasmáticas de digoxina em função da diminuição da excreção renal;

Antidiabéticos, por exemplo, insulina e sulfonilureias: Aumento do efeito hipoglicêmico por altas doses do ácido acetilsalicílico por ação hipoglicêmica do ácido acetilsalicílico e deslocamento da sulfonilureia de sua ligação nas proteínas plasmáticas;

Diuréticos em combinação com ácido acetilsalicílico em altas doses: Diminuição da filtração glomerular por diminuição da síntese renal de prostaglandina;

Glicocorticoides sistêmicos, exceto hidrocortisona usada como terapia de reposição na doença de Addison: Diminuição dos níveis de salicilato plasmático durante o tratamento com corticosteroides e risco de superdose de salicilato após interrupção do tratamento, devido ao aumento da eliminação de salicilatos pelos corticosteróides;

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em combinação com ácido acetilsalicílico em altas doses: Diminuição da filtração glomerular por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras. Além de diminuição do efeito anti-hipertensivo;

Ácido valproico: Aumento da toxicidade do ácido valproico devido ao deslocamento dos sítios de ligação com as proteínas.

Álcool: Aumento do dano à mucosa gastrointestinal e prolongamento do tempo de sangramento devido a efeitos aditivos do ácido acetilsalicílico e do álcool;



Uricosúricos como benzbromarona, probenecida: Diminuição do efeito uricosúrico (competição na eliminação renal tubular do ácido úrico).

### **8.3.2 Medicamento-exame laboratorial**

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, enoxaparina não influencia significativamente o tempo de sangramento e os testes de coagulação sanguínea global, nem afeta a agregação plaquetária ou a ligação do fibrinogênio às plaquetas. Pode ocorrer aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e do tempo de coagulação ativada (TCA) com a administração de doses mais altas. Aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados ao aumento da atividade antitrombótica de enoxaparina, sendo, portanto, inadequados e inseguros para monitoramento da atividade do medicamento<sup>17</sup>.

### **8.4 Antídoto em caso de hemorragias**

Em caso de hemorragia, com perda de quantidade significativa de sangue e instabilidade hemodinâmica, a gestante em uso de enoxaparina deve ser encaminhada para unidades de urgência/emergência obstétricas para avaliação. Os efeitos anticoagulantes podem ser, em grande parte, neutralizados pela administração intravenosa lenta de protamina em ambiente hospitalar<sup>17</sup>.

A dose de protamina depende da dose de enoxaparina administrada, ou seja, 1 mg de protamina neutraliza parcialmente o efeito anticoagulante de 1 mg de enoxaparina, nas primeiras 8 horas após a administração.

Caso seja necessária uma segunda dose de protamina (após 8 horas da primeira administração) é indicada a infusão de 0,5 mg de protamina para 1 mg de enoxaparina.

Após 12 horas da injeção de enoxaparina, a administração da protamina pode não ser necessária. Entretanto, mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade



anti-Xa de enoxaparina nunca é completamente neutralizada (máximo de aproximadamente 60%).

**Para pacientes com SAF, orienta-se cautela no uso de protamina, devido ao risco aumentado de ocorrer trombose.**

## 9. MONITORIZAÇÃO

O risco de trombocitopenia induzida por heparina (reação mediada por anticorpos) também existe com heparinas de baixo peso molecular. Pode ocorrer trombocitopenia, geralmente entre o 5º e 21º dia após o início do tratamento com enoxaparina, com diminuição significativa da contagem plaquetária (50% do valor inicial), podendo apresentar trombose ou outra seqüela clínica e sem outras causas que justifiquem a trombocitopenia. Portanto, recomenda-se a realização do hemograma completo antes do início do tratamento<sup>14</sup> e deve ser solicitado a cada 3 meses, após o início do anticoagulante. A contagem de plaquetas deve ser solicitada sempre que houver suspeita de trombose durante o tratamento<sup>18</sup>.

A creatinina sérica deve ser solicitada em todos as gestantes em uso de anticoagulantes. Em pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 30 mL/min, reavaliar o uso da enoxaparina<sup>15</sup>.

## 10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Para a correta implementação deste documento, devem ser considerados os critérios de inclusão e exclusão deste PCDT, assim como o esquema terapêutico (doses prescritas, dispensadas, adequação terapêutica, duração e monitorização do tratamento).

As gestantes com risco aumentado para trombofilia devem ser referenciadas, sempre que possível, para atenção especializada para o devido tratamento do quadro, afim de se minimizar morbidades e evitar a mortalidade materna, fetal e peri-natal<sup>6,15</sup>. As gestantes, que tiveram esse diagnóstico previamente à gestação e que já utilizavam



ou não o medicamento, também devem ser acompanhadas em serviço especializado. A gestante que for encaminhada deve manter o acompanhamento concomitante com a EqSF para garantir um cuidado adequado e integral. A troca de informações entre a EqSF e serviços especializados através de referências e contra referências é essencial para definir a qualidade do cuidado ofertado.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição, dispensação e administração do medicamento e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Gestantes em uso de anticoagulação, antes da vigência deste protocolo, deverão ser reavaliadas quanto aos critérios de inclusão estabelecidos nesse PCDT.

### **10.1 Cuidados no parto**

Recomenda-se que gestantes em uso de anticoagulação durante o pré-natal, devem ter o parto assistido em unidade hospitalar.

Considerando que o parto cesáreo tem risco de TEV quatro vezes maior que o parto vaginal, recomenda-se que a via de parto deverá seguir critérios obstétricos.

## **11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**

Deve-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER (Apêndice 2).



## 12. REFERÊNCIAS

- 1 Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus* 2011; 9: 120–38.
- 2 de Oliveira ALML, Marques MA. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. *J Vasc Bras* 2016; 15: 293–301.
- 3 Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7: S309–19.
- 4 Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R. Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2233–6.
- 5 Kotaska A. Postpartum venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: a critical analysis of international guidelines through an evidence-based lens. *BJOG* 2018; 125: 1109–16.
- 6 ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939938> (accessed Sept 12, 2019).
- 7 Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The Role of Thrombophilia in Pregnancy. *Thrombosis*. 2013. DOI:10.1155/2013/516420.
- 8 ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939939> (accessed Sept 5, 2019).
- 9 D’Amico EA. Trombofilia: quando suspeitar e como investigar? *Revista da Associação Médica Brasileira* 2003; 49: 7–8.
- 10 James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2006; 194: 1311–5.
- 11 Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016: 1–9.
- 12 Nascimento CMDDB, Machado AMN, Guerra JC de C, et al. Consenso sobre a investigação de trombofilia em mulheres e manejo clínico. *Einstein (Sao Paulo)* 2019;
- 13 Danowski A, Rego J, Kakehasi AM, et al. Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* 2013; 53: 184–92.
- 14 Sanofi. Bula do Clexane. [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3921442014&pIdAnexo=2059018](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3921442014&pIdAnexo=2059018) (accessed Sept 23, 2019).



- 15 Nelson-Piercy C, MacCallum P, Mackillop L. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2015 <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>.
- 16 Trajano AJB, Monteiro DLM, Jesús NR, editors. HUPE – Série Rotinas Hospitalares: Obstetrícia – 2a Edição – EdUERJ – Editora da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. <https://www.eduerj.com/eng/?product=hupe-serie-rotinas-hospitalares-obstetricia-2a-edicao> (accessed Sept 23, 2019).
- 17 Enoxaparina. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda . Solução Injetável 1 MG / ML .
- 18 Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2013; 121: 38–47.
- 19 Silveira. E. U. Estudo de Marcadores Trombofílicos Associados à Gravidez de Alto Risco. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Hematologia) - Programa de Pós-Graduação em Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas - UEA. Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Manaus. Disponível em: <http://www.pos.uea.edu.br/data/area/dissertacao/download/28-14.pdf>. Consulta em 09/12/2019 às 18H27min.





## APÊNDICE 1

### METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

O processo de desenvolvimento deste Protocolo utilizou como base a Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde 37. A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e o sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) foram consultados para a identificação das tecnologias disponíveis no Brasil e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas no SUS para o tratamento profilático de trombofilia em gestantes.

A Portaria nº 10/SCTIE/MS, de 25 de janeiro de 2018, tornou pública a decisão de incorporar a enoxaparina para o tratamento profilático de gestantes com trombofilia no âmbito do SUS e, deste modo, o medicamento encontra-se incluso neste PCDT. Neste sentido, este PCDT utilizou as buscas de evidência, resultados e referências do Relatório de Recomendação nº 335/2018, enoxaparina para gestantes com trombofilia, disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Enoxaparina\\_Gestantes\\_Trombofilia.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Enoxaparina_Gestantes_Trombofilia.pdf).

Para elaboração dos demais itens deste documento foram utilizados diretrizes internacionais e nacionais.



## APÊNDICE 2

### Termo de Esclarecimento e Responsabilidade

#### **Enoxaparina sódica 40mg/0,4mL (injetável) e AAS (comprimido)**

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do (a) paciente), declaro ter sido informado (a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso da enoxaparina sódica 40mg/0,4mL, indicadas para o tratamento profilático de trombofilia.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- Melhora dos sintomas e redução das complicações.

Fui claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- Evento adverso mais comum: hemorragia podendo ocorrer em qualquer local, principalmente na presença de fatores de risco associados, como lesões orgânicas suscetíveis a sangramento, procedimentos invasivos ou uso de associações medicamentosas que afetam a coagulação.
- Outros eventos adversos menos comumente relatados em ensaios clínicos foram: trombocitose, trombocitopenia, hematoma, dor local, aumento das enzimas hepáticas, urticária, prurido, eritema e reação alérgica.

Fui também claramente informado (a) que devo comunicar a qualquer profissional de saúde, que faço uso de terapia anticoagulante, principalmente no caso de realização de procedimentos que haja risco de hemorragia (ex: procedimentos odontológicos ou cirurgias).

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

( ) Sim      ( ) Não



Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			



## APÊNDICE 3

### ORIENTAÇÕES À ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA PARA A DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS DO PCDT PARA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM GESTANTES COM TROMBOFILIA

#### CRITÉRIOS DE USO:

( ) **História pessoal de tromboembolismo venoso (TEV)**

(Anexar exame de imagem – ultrassonografia doppler colorido de vasos ou tomografia computadorizada ou ressonância magnética).

( ) **Síndrome Antifosfolípídeo (SAF)**

(Anexar laudo laboratorial: anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e IgM ou Antibeta-2-glicoproteína I IgG e IgM).

( ) **Trombofilia hereditária de alto risco**

(Anexar laudo laboratorial: mutação homozigótica para o fator V de Leiden; mutação homozigótica para o gene da protrombina; deficiência da antitrombina III; mutações heterozigóticas para o fator V de Leiden e do gene da protrombina associadas).

( ) **Trombofilia hereditária de baixo risco**

(Anexar laudo laboratorial: mutação heterozigótica para o fator V de Leiden; mutação heterozigótica para o gene da protrombina; deficiência da proteína C ou da proteína S e presença de anticorpo antifosfolípídeo na ausência de eventos clínicos).

#### TERAPIA INDICADA:

( ) **Anticoagulação profilática durante a gravidez e até seis semanas pós-parto.**

Enoxaparina sódica injetável em dose única diária de 40mg.

Pacientes acima de 90kg podem necessitar de ajuste de dose, não podendo ultrapassar dose diária de 80mg.

( ) **Anticoagulação profilática no pós-parto.**

Enoxaparina sódica injetável em dose única diária de 40mg.

Pacientes acima de 90kg podem necessitar de ajuste de dose, não podendo ultrapassar dose diária de 80mg.

( ) **Anticoagulação profilática durante a gravidez e até seis semanas pós-parto + AAS**

Enoxaparina sódica injetável 40mg/dia + AAS comprimido 100mg/dia.

Pacientes acima de 90kg podem necessitar de ajuste de dose, não podendo ultrapassar dose diária de 80mg.

( ) **Anticoagulação plena durante a gravidez e até seis semanas pós-parto.**

Enoxaparina sódica injetável, 1mg/Kg, a cada 12H, não podendo ultrapassar 160mg/dia.

#### Observações:

- 1) Para todas as gestantes, no ato da dispensação deve ser apresentado e anexado ao processo o laudo de pelo menos um dos exames de comprovação do estado gestacional: B-hCG urinário, B-hGC sérico ou ultrassonografia transvaginal ou abdominal.
- 2) Este documento não substitui o Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME).